

BEST AVAILABLE COPY

Erteilt auf Grund des Ersten Überleitungsgesetzes vom 8. Juli 1949  
(WIGBl. S. 175)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



AUSGEGEBEN AM  
4. FEBRUAR 1952

DEUTSCHES PATENTAMT

# PATENTSCHRIFT

Nr. 830 193

KLASSE 12p GRUPPE 5

p 21380 IV c/12 p D

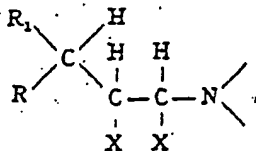
Dr. Gustav Ehrhart, Frankfurt/M.-Unterliederbach und  
Dr. Walter Bestian, Frankfurt/M.-Zeilsheim  
sind als Erfinder genannt worden

Farbwerke Hoechst, vormals Meister Lucius & Brüning,  
Frankfurt/M.-Höchst

## Verfahren zur Herstellung von basischen Verbindungen

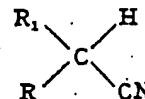
Patentiert im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland vom 10. November 1948 an  
Patenterteilung bekanntgemacht am 3. Januar 1952

Es wurde gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel



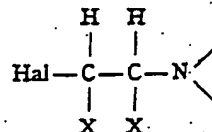
- 10 wobei R einen aromatischen und R<sub>1</sub> einen heterocyclischen Rest und X Wasserstoff oder Methyl bedeuten und N ein tertiär gebundenes Stickstoffatom ist, Spasmodica darstellen, die sich insbesondere durch eine hervorragende Wirkung
- 15 beim Histaminkrampf auszeichnen.

Zweckmäßig stellt man diese Verbindungen aus Nitrilen der allgemeinen Formel



her, wobei R einen aromatischen und R<sub>1</sub> einen heterocyclischen Rest bedeuten, auf die man in Gegenwart von Natriumamid oder anderen halogenwasserstoffabspaltenden Mitteln ein basisch substituierendes Halogenalkyl der Formel

25



einwirken läßt. Solche Halogenide sind z. B. N-β-

Chloräthyl dimethylamin, N- $\beta$ -Chloräthyl diäthylamin, 1-Chlor-2-dimethylaminopropan, N- $\beta$ -Chloräthyl piperidin, N- $\beta$ -Chloräthyl pyrrolidin und N- $\beta$ -Chloräthyl morpholin. Durch weitere Einwirkung von Grignardreagens, Natriumamid und anderen kann die Cyangruppe unter Ersatz durch ein Wasserstoffatom abgespalten werden. Man kann aber auch die Cyangruppe mit verseifenden Mitteln behandeln, wobei die intermediär entstehenden Carbonsäuren unter Abspaltung von Kohlendioxyd ebenfalls in die gesuchten Verbindungen übergehen.

#### Beispiel 1

58,2 Gewichtsteile Phenylpyridyl-(2)-acetonitril vom F. = 84 bis 85°, bereitet aus Benzylcyanid, 2-Chlorpyridin und Natriumamid, werden in 300 Gewichtsteilen Toluol gelöst, mit 13 Gewichtsteilen Natriumamid umgesetzt und anschließend bei 30° mit einer Lösung von 36 Gewichtsteilen  $\beta$ -Chloräthyl dimethylamin in 50 Gewichtsteilen Toluol versetzt. Bei 50 bis 60° erfolgt die Reaktion mit diesem Amin. Es wird 2 Stunden auf 100 bis 110° erwärmt, mit Wasser versetzt, die Toluollösung mit überschüssiger Essigsäure ausgezogen und der Auszug wieder alkalisch gemacht. Das so erhaltene Öl wird fraktioniert destilliert. In fast theoretischer Ausbeute geht das  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -pyridyl-(2)- $\gamma$ -dimethylaminobuttersäurenitril beim Destillieren unter 0,3 mm bei 150 bis 154° über.

In eine Grignard-Lösung aus 43,5 Gewichtsteilen Magnesium, 196 Gewichtsteilen Äthylbromid und 400 Gewichtsteilen Äther läßt man unter gleichzeitigem Abdestillieren des Äthers eine Lösung von 205 Gewichtsteilen  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -pyridyl-(2)- $\gamma$ -dimethylaminobuttersäurenitril in 400 Gewichtsteilen Benzol einfließen. Es wird 1 Stunde auf 80° erwärmt, danach mit Wasser-Salzsäure versetzt und alkalisch gemacht. Das ausgeschiedene Öl ist das 1-Phenyl-1-pyridyl-(2')-3-dimethylaminopropan, das unter 0,3 mm bei 130 bis 135° siedet. Die Ausbeute entspricht fast der theoretischen Menge.

#### Beispiel 2

49 Gewichtsteile Phenylthiazolyl-(2)-acetonitril vom F. = 42 bis 44°, bereitet aus Benzylcyanid, 2-Chlorthiazol und Natriumamid, werden in 250 Gewichtsteilen Benzol mit 10,5 Gewichtsteilen Natriumamid und 26 Gewichtsteilen  $\beta$ -Chloräthyl dimethylamin 1 Stunde auf 50 bis 60° und schließlich 2 Stunden auf 80 bis 85° erwärmt, mit Wasser behandelt, und die Benzollösung wird mit Essigsäure ausgezogen. Der Auszug wird alkalisch gemacht und das dabei erhaltene Öl destilliert. Das  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -thiazolyl-(2)- $\gamma$ -dimethylaminobuttersäurenitril siedet unter 0,3 mm bei 152 bis 155°.

9,5 Gewichtsteile Magnesium, 44 Gewichtsteile Äthylbromid und 150 Gewichtsteile Äther werden in die Grignardverbindung übergeführt, und hierzu wird eine Lösung von 36 Gewichtsteilen  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -thiazolyl-(2)- $\gamma$ -dimethylaminobuttersäurenitril in 150 Gewichtsteile Benzol getropft,

wobei der Äther abdestilliert. Man erwärmt das Umsetzungsgemisch für 2 Stunden auf 70 bis 80°, kühlt und läßt es in 5 n-Salzsäure einfließen, schüttelt mit Äther aus und macht es alkalisch. Das ausgeschiedene Öl, das 1-Phenyl-1-thiazolyl-(2')-3-dimethylaminopropan, geht bei der Destillation unter 0,3 mm bei 128 bis 132° über.

#### Beispiel 3

Phenylchinolylacetonitril, bereitet aus Benzylcyanid, 4-Chlorchinolin und Natriumamid, wird mit Natriumamid und Piperidinoäthylchlorid umgesetzt. Das Umsetzungsprodukt wird in Benzol aufgenommen, der benzolische Auszug mit verdünnter Essigsäure ausgeschüttelt, die essigsäure Lösung klar filtriert und mit Natronlauge alkalisch gemacht. Die abgeschiedene Base wird mit Äther aufgenommen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand wird mit wenig Petroläther versetzt, wobei sehr bald Kristallisation erfolgt. Das Phenylchinolylpiperidinoäthylacetonitril zeigt den F. = 96 bis 97°.

40 g Phenylchinolylpiperidinoäthylacetonitril werden mit 200 g 70%iger Schwefelsäure etwa 20 Stunden auf 150° erhitzt. Dann wird auf Eis gegossen, mit Natronlauge alkalisch gestellt, ausgeäthert, getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand von 42,5 g erstarrt kristallinisch. Nach dem Umlösen aus Methylalkohol + Wasser schmilzt das 1-Phenyl-1-quinolyl-(4')-3-piperidinopropan bei 82 bis 83°. Das Chlorhydrat zeigt den F. = 201 bis 202°.

#### Beispiel 4

In eine Lösung aus 58,3 Gewichtsteilen Phenylpyridyl-(2)-acetonitril und 200 Gewichtsteilen Benzol werden bei 25 bis 35° 13 Gewichtsteile Natriumamid eingetragen. Es wird kurze Zeit auf 60 bis 70° erwärmt. Danach wird gekühlt, und 48,5 Gewichtsteile Piperidinoäthylchlorid (Kp<sub>12</sub> = 68 bis 70°) werden eingetropft. Beim Erwärmen auf 50 bis 60° tritt die Reaktion ein. Zum Schluß wird noch 1 Stunde auf 80° erwärmt, danach mit Wasser zersetzt und die Benzollösung abgetrennt. Nach kleinem Vorlauf geht das  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -pyridyl-(2)- $\gamma$ -(N-piperidino)-buttersäurenitril bei 185 bis 190° unter 0,4 mm in 90 bis 95% Ausbeute als rotes viskoses Öl über.

Bei der üblichen Verseifung mit alkoholischer Alkalilauge oder bei der Einwirkung von Grignardreagens entsteht in sehr guter Ausbeute das 1-Phenyl-1-pyridyl-(2')-3-N-piperidinopropan, ein schwach gefärbtes viskoses Öl vom Siedepunkt 160 bis 164° unter 0,25 mm.

#### Beispiel 5

38,8 Gewichtsteile Phenylpyridyl-(2)-acetonitril, 8,2 Gewichtsteile Natriumamid, 250 Gewichtsteile Benzol werden wie im Beispiel 1 mit 28 Gewichtsteilen N- $\beta$ -Chloräthylpyrrolidin umgesetzt. In sehr

guter Ausbeute erhält man das  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -pyridyl-(2)- $\gamma$ -N-pyrrolidinobuttersäurenitril vom F. = 82 bis 84°.

- 48,2 Gewichtsteile dieser Nitrilbase werden mit 28 Gewichtsteilen Ätzkali in 150 Gewichtsteilen Butanol 4 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Es wird von der Hauptmenge Butanol abdestilliert, mit Wasser versetzt und die entstandene Base abgetrennt.

- 10 In nahezu theoretischer Ausbeute wird das 1-Phenyl-1'-pyridyl-(2')-3-N-pyrrolidinopropan vom  $Kp_{0,15} = 143$  bis 146° erhalten.

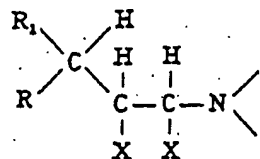
#### Beispiel 6

- 15 40 Gewichtsteile Phenylthiazolyl-(2)-acetonitril werden in Gegenwart von 8,5 Gewichtsteilen Natriumamid und 200 Gewichtsteilen Benzol wie im Beispiel 2 mit 28 Gewichtsteilen N- $\beta$ -Chloräthylpyrrolidin kondensiert. Das  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -thiazolyl-(2)- $\gamma$ -N-pyrrolidinobuttersäurenitril entsteht dabei in sehr guter Ausbeute. Es zeigt den F. = 83 bis 85°.

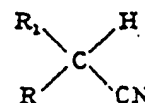
- 25 Gewichtsteile dieser Base werden mit 10 Gewichtsteilen Ätznatron, 100 Gewichtsteilen Äthanol (90%) 4 Stunden auf dem Dampfbad unter Rückfluß erwärmt. Bei der Aufarbeitung wird in quantitativer Ausbeute das 1-Phenyl-1-thiazolyl-(2')-3-N-pyrrolidinopropan vom  $Kp_{0,1} = 136$  bis 139° erhalten.

#### PATENTANSPRUCH:

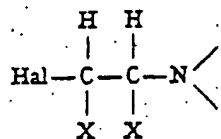
Verfahren zur Herstellung von basischen Verbindungen der allgemeinen Formel



wobei R einen aromatischen, R<sub>1</sub> einen heterocyclischen Rest und X Wasserstoff oder Methyl bedeuten und N<sup>+</sup> ein tertiär gebundenes Stickstoffatom ist, dadurch gekennzeichnet, daß man Nitrile der allgemeinen Formel



wobei R einen aromatischen und R<sub>1</sub> einen heterocyclischen Rest bedeuten, in Gegenwart von halogenwasserstoffabspaltenden Mitteln mit basisch substituierten Halogenalkylen der Formel



in der X Wasserstoff oder Methyl ist, umgesetzt und bei den entstandenen Verbindungen nach an sich bekannten Methoden die Cyangruppe unter Ersatz durch ein Wasserstoffatom abgespalten.

**Translation of German Patent # 830 193**

Inventors: Dr. Gustav Erhart, Dr. Walter Bestian

**METHOD FOR PREPARING BASIC COMPOUNDS**

It was found that compounds of the general formula

(see original 1)

in which R is an aromatic, and R<sub>1</sub> is a heterocyclic group and X is hydrogen or a methyl group, and N is a tertiary bound nitrogen atom, represent spasmolytics which stand out by their excellent effect on histaminic cramp.

Expediently, these compounds are prepared from nitriles of the general formula

(see original 2)

in which R is an aromatic, and R<sub>1</sub> is a heterocyclic group, on which one allows to react, in the presence of sodium amide or other substances that split off hydrogen halides, a basically substituted halogen alkyl of the formula

(see original 3).

Such halogenides are, for example,

**second page begins in original-----**

N- $\beta$ -chloroethyldimethylamine, N- $\beta$ -chloroethyldiethylamine, 1-chloro-2-dimethylamino propane, N- $\beta$ -chloroethylpiperidine, N- $\beta$ -chloroethylpyrrolidine and N- $\beta$ -chloroethylmorpholine. By the further effect of Grignard reagent, sodium amide and others, the cyano group may be split off while being substituted by a

hydrogen atom. However, one may also treat the cyano group with saponifying means, whereby the intermediarily created carboxilic acids are also converted into the desired compounds while splitting off carbon dioxide.

#### Example 1

58.2 parts by weight of phenylpyridyl-(2)-acetonitrile having a melting point of 84 to 85°, prepared from benzylcyanide, 2-chloropyridine and sodium amide, are dissolved in 300 parts by weight of toluene, reacted with 13 parts by weight of sodium amide, and subsequently, at 30°, have a solution of 36 parts by weight of β-chloroethyldimethylamine in 50 parts by weight of toluene added. The reaction with this amine takes place at 50 to 60°. The mixture is heated for 2 hours to 100 to 110°, water is added, the toluene solution is extracted using excess acetic acid, and the extract is made alkaline again. The oil thus obtained is fractionally distilled. The α-phenyl-α-pyridyl-(2)-γ-dimethylaminobutyric acid nitrile comes over in almost theoretical yield when distilled under 0.3 mm at 150 to 154°.

To a Grignard solution made up of 43.5 parts by weight of magnesium, 196 parts by weight of ethyl bromide and 400 parts by weight of ether, a solution is allowed to flow in, while simultaneously distilling off the ether, of 205 parts by weight of α-phenyl-α-pyridyl-(2)-γ-dimethylaminobutyric acid nitrile in 400 parts by weight of benzene. The mixture is heated for 1 hour to 80°, then decomposed by water-hydrochloric acid, and the mixture is made alkaline. The oil separating out is the 1-phenyl-1-pyridyl-(2')-3-dimethylaminopropane, which boils under a pressure of 0.3 mm at 130 to 135°. The yield is almost equivalent to the theoretical quantity.

### Example 2

49 parts by weight of phenylthiazolyl-(2)-acetonitrile of m.p. 42 to 44<sup>0</sup>, prepared from benzyl cyanide, 2-chlorothiazole and sodium amide, are heated in 250 parts by weight of benzene with 10.5 parts by weight of sodium amide and 26 parts by weight of  $\beta$ -chloroethyldimethylamine for 1 hour to 50 to 60<sup>0</sup>, and finally for 2 hours to 80 to 85<sup>0</sup>, treated with water, and the benzene solution is extracted with acetic acid. The extract is made alkaline and the oil obtained thereby is distilled. The  $\alpha$ -phenyl- $\alpha$ -thiazolyl-(2)- $\gamma$ -dimethylaminobutyric acid nitrile boils under 0.3 mm at 152 to 155<sup>0</sup>.

9.5 parts by weight of magnesium, 44 parts by weight of ethyl bromide and 150 parts by weight of ether are transferred to the Grignard compound, and into this a solution of 36 parts by weight  $\alpha$ -phenyl- $\alpha$ -thiazolyl-(2)- $\gamma$ -dimethylaminobutyric acid nitrile in 150 parts by weight of benzene is added dropwise, during which the ether distills off. The reaction mixture is heated for 2 hours to 70 to 80<sup>0</sup>, is cooled and allowed to flow into 5 n hydrochloric acid, is extracted with ether and made alkaline. The separated oil, the 1-phenyl-1-thiazolyl-(2')-3-dimethylaminopropane comes over during distillation under 0.3 mm at 128 to 132<sup>0</sup>.

### Example 3

Phenylquinolylacetonitrile, prepared from benzyl cyanide, 4-chloroquinoline and sodium amide, is reacted with sodium amide and piperidinoethyl chloride. The reaction product is taken up in benzene, the benzene extract is shaken out with diluted acetic acid, the acetic acid solution is filtered clear and made alkaline with sodium hydroxide solution. The separated base is

taken up in ether, is then dried, and the ether is distilled off. The residue has a little petroleum ether added to it and it very soon begins to crystallize. The phenylquinolylylpiperidinoethylacetonitrile has a melting point of 96 to 97°.

40 g of phenylquinolylylpiperidinoethylacetonitrile are heated with 200 g of 70% sulfuric acid for approximately 20 hours to 150°. The mixture is poured over ice, made alkaline with sodium hydroxide solution, extracted with ether, and the ether is distilled off. The residue of 42.5 g solidifies in crystals. After recrystallization from methyl alcohol and water, the 1-phenyl-1-quinolyl-(4')-3-piperidinopropane melts at 82 to 83°. The chlorohydrate has a melting point of 201 to 202°.

#### Example 4

Into a solution of 58.3 parts by weight of phenylpyridyl-(2)-acetonitrile and 200 parts by weight benzene, 13 parts by weight of sodium amide are added at 25 to 35°. The mixture is heated for a short time to 60 to 70°. Then it is cooled, and 48.5 parts by weight of piperidinoethyl chloride (b.p.<sub>12</sub> 68 to 70°) are added dropwise. When the mixture is heated to 50 to 60°, a reaction sets in. At the end, heating is continued for 1 hour more to 80°, then decomposed with water, and the benzene solution is separated. After small foreruns, the  $\alpha$ -phenyl- $\alpha$ -pyridyl-(2)- $\gamma$ -(N-piperidino)-butyric acid nitrile comes over at 185 to 190° under 0.4 mm and a 90 to 95% yield as a red viscous oil.

In the case of the usual saponification with alcoholic lye or in the case of the action of Grignard reagent, there is created, in very good yield, 1-phenyl-1-pyridyl-(2')-3-N-piperidinopropane,

a weakly colored viscous oil having a boiling point of 160 to 164° under 0.25 mm.

#### Example 5

38.8 parts by weight phenylpyridyl-(2)-acetonitrile, 8.2 parts by weight sodium amide, 250 parts by weight benzene are reacted, as in Example 1, with 28 parts by weight N-β-chloroethylpyrrolidine. In a very good

**third page begins in original-----**

yield one obtains the α-phenyl-α-pyridyl-(2)-γ-N-pyrrolidinobutyric acid nitrile, having a melting point of 82 to 84°.

48.2 parts by weight of this nitrile base are heated with 28 parts by weight of caustic alkali in 150 parts by weight of butanol for 4 hours under reflux. Butanol is distilled off from the main quantity, water is added, and the base created is separated.

1-phenyl-1-pyridyl-(2')-3-N-pyrrolidinopropane having a boiling point<sub>0.15</sub> of 143 to 146° is obtained in an almost theoretical yield.

#### Example 6

40 parts by weight phenythiazolyl-(2)-acetonitrile are condensed as in Example 2 with 28 parts by weight of N-β-chloroethylpyrrolidine, in the presence of 8.5 parts by weight sodium amide and 200 parts by weight benzene. The α-phenyl-α-thiazolyl-(2)-γ-N-pyrrolidinobutyric acid nitrile is created in



this context in a very good yield. It has a melting point of 83 to 85°.

25 parts by weight of this base are heated with 10 parts by weight of caustic soda, 100 parts by weight of ethanol (90%) on a steam bath under reflux for 4 hours. In quantitative yield, the preparation yields 1-phenyl-1-thiazolyl-(2')-3-N-pyrrolidinopropane having a boiling point<sub>0.1</sub> of 136 to 139°.

What is claimed is:

1. A method for preparing basic compounds of the general formula

(see original 4)

in which R is an aromatic, and R<sub>1</sub> is a heterocyclic group and X is hydrogen or a methyl group, and N is a tertiary bound nitrogen atom,

wherein one reacts nitriles of the general formula

(see original 5),

in which R is an aromatic, and R<sub>1</sub> is a heterocyclic group, in the presence of means for splitting off hydrogen halides using basically substituted halogen alkyl groups of the formula

(see original 6),

in which the X is hydrogen or a methyl group, and in the compounds created, using methods known per se, splits off the cyano group by substituting it by a hydrogen atom.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKewed/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**